

Curriculum Operative Medizin

Transfusion und Koagulopathie bei Polytrauma

Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Sachs

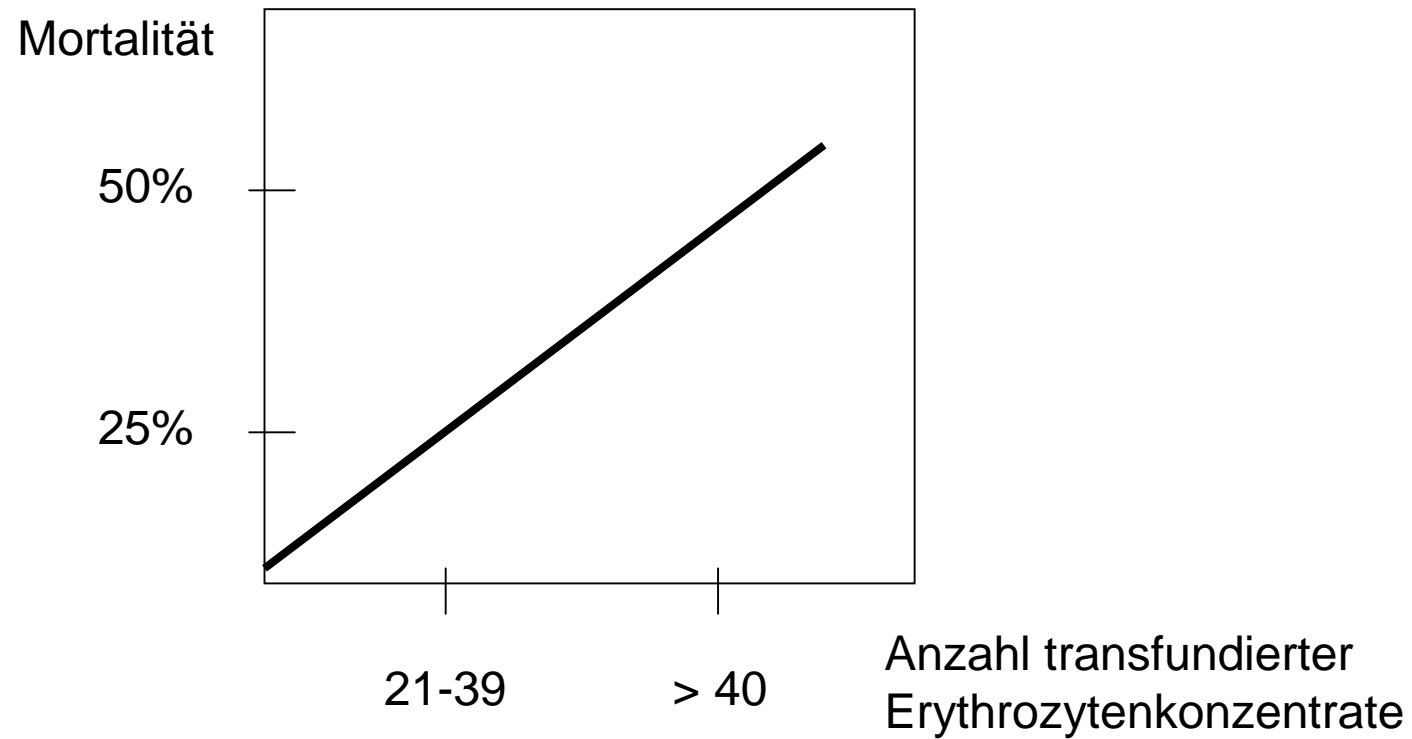
Massivtransfusion: Definition

- Austausch des Blutvolumens in 24 h (5-6 l/70 kg KG)
- 50% Austausch binnen 3h
- 4 EKs binnen 1h bei fortbestehender starker Blutung
- mehr als 150 ml Blutverlust pro Minute

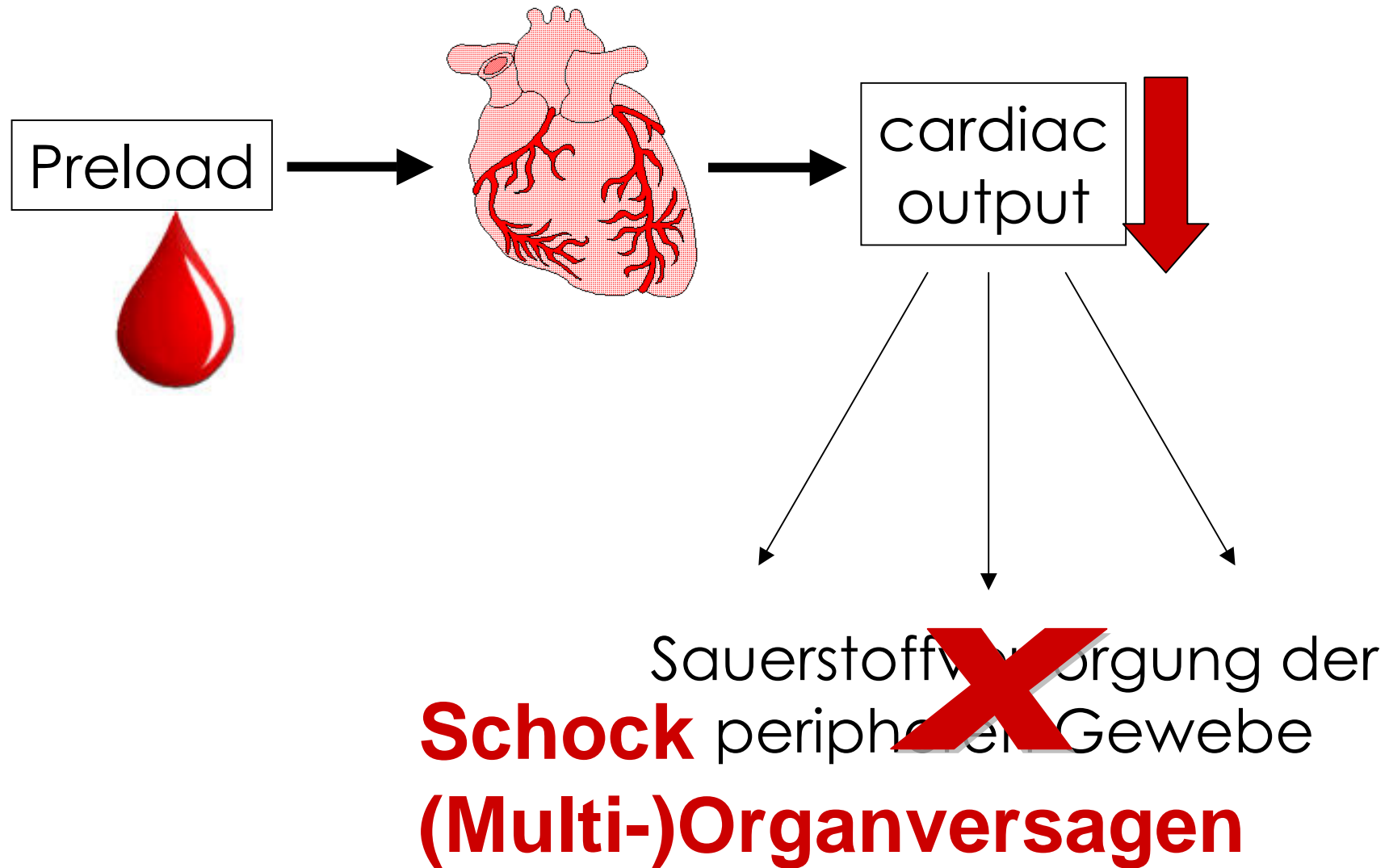
Massivtransfusion: Ursachen

- Trauma
- gastrointestinale Blutung
- rupturiertes Aortenaneurysma
- intraoperative Blutung bei unerwarteten
Hämostase-Störungen

Massivtransfusion und Mortalität



Blutungsschock



Polytrauma I



Überrolltrauma Becken und Extremitäten

Polytrauma II



Schädel-Hirn- und perforierendes Bauchtrauma

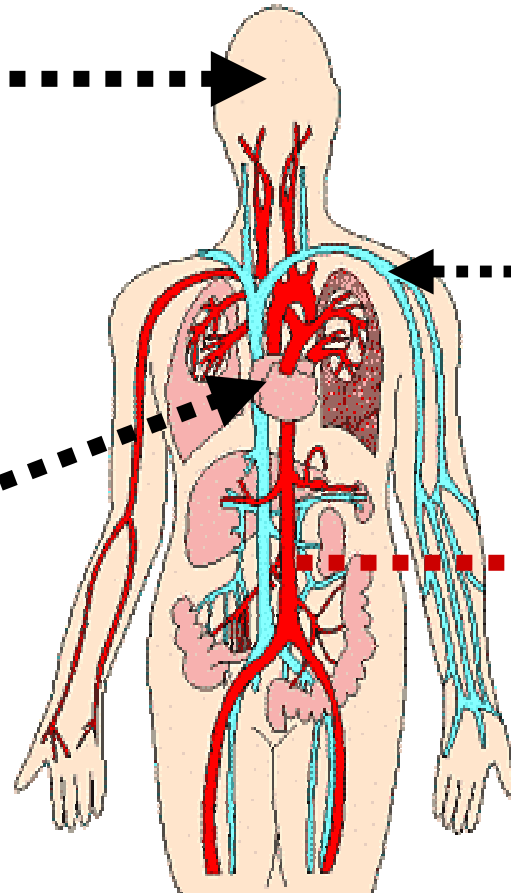
Durchschnittlicher Blutverlust

• kleinere Fraktur	100 – 500 ml
• Tibiafraktur	350 – 650 ml
• Femurfraktur	800 – 1.200 ml
• Beckenfraktur	1.500 – 2.000 ml
• Haematoperitoneum	2.000 – 5.000 ml
• Haematothorax, beidseitig	6.000 ml

Komponenten des Blutungsschocks

4. cerebral

- direktes Trauma
- Hypoperfusion



2. anämisch

- interstitielle Flüssigkeit
- i.v.-Therapie

3. kardial

- direktes Trauma
- Hypoperfusion

1. hämorrhagisch

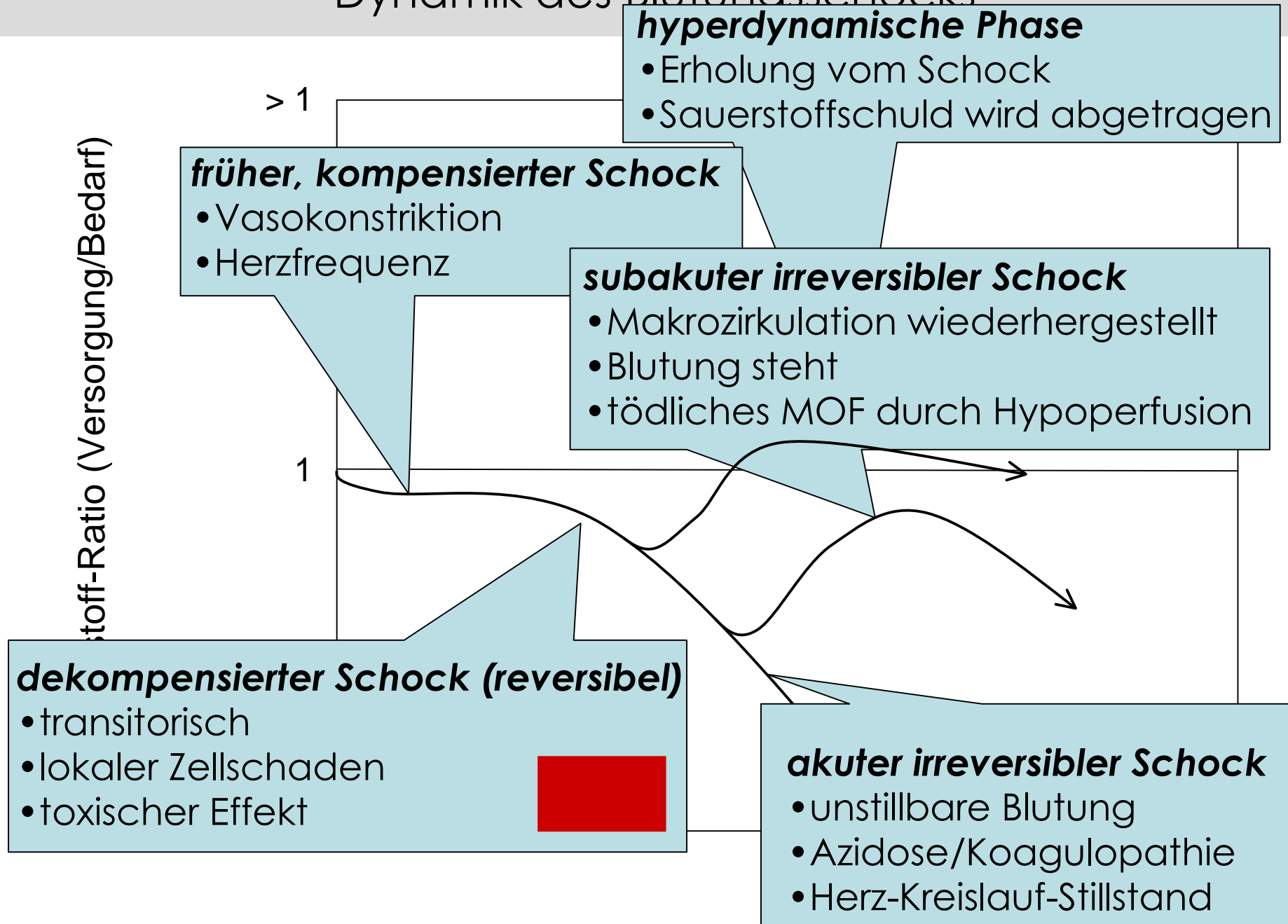
- akute Blutung
- fallender Perfusionsdruck

Parameter zur Beurteilung des Blutungsausmaßes

Klassifikation der akuten Blutung: American College of Surgeons

	I	II	III	IV
Verlust [ml]	< 750	750-1500	1500-2000	≥ 2000
% Volumen	< 15%	15-30%	30-40%	≥ 40%
Puls	< 100	> 100	> 120	≥ 140
Blutdruck	normal	normal	niedrig	niedrig
Pulsdruck	normal	niedrig	niedrig	niedrig
kapilläres Refill	normal	verzögert	verzögert	verzögert
Atmung	14-20/min	20-30/min	30-40/min	> 35/min
Urin	> 30	20-30	5-15	< 5
Psyche	ängstlich	sehr ängstlich	verwirrt	verwirrt, lethargisch

Dynamik des Blutunasschocks



Primäre Ziele des Managements

- Ventilation und Oxygenierung
- Blutungskontrolle
- Perfusion lebenswichtiger Organe

24-Stunden-Ziele des Managements

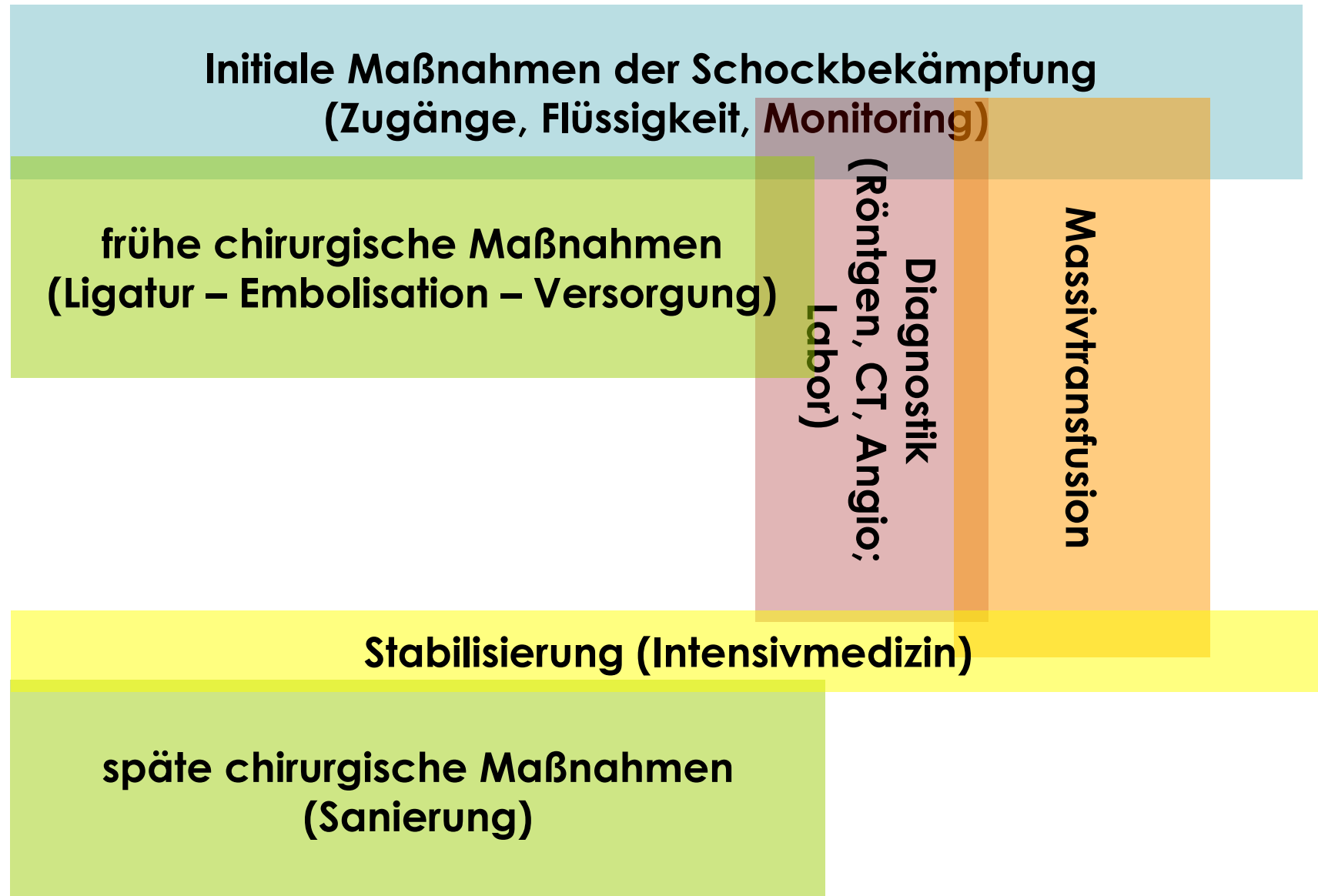
Laktat	< 2.5 mmol/l
Basenabweichung	> -3 mmol/l
gemischtvenöse O ₂ -Sättigung (zentralvenös o. A. pulmonalis)	> 65%
gemischtvenöser pO ₂	> 35 mmHg

Durchführung der Transfusion bei Massivblutung

Ein einheitliches Vorgehen bei der Massivtransfusion ist nicht festgelegt.

Empfehlungen sind in der Regel nicht auf Studien basiert und haben einen niedrigen Grade of Evidence (III, Expertenmeinung).

Durchführung der Transfusion bei Massivblutung



Massivtransfusion: Hauptunterschiede

	Elektiveingriff	Polytrauma
Gewebetrauma	kontrolliert	massiv, unkontrolliert
Massivtransfusion	keine Verzögerung	z.T. erheblich verzögert
Volumenstatus	Normovolämie	Hypovolämie, Schock
Temperatur	Normothermie	Hypothermie
Hämostase- überwachung	fortlaufend; frühes Erkennen der Dysregulation	spät; Dysregulation oft schon vorhanden, bevor Labor vorliegt
Koagulopathie	Verdünnungstyp	DIC
Therapie	Anämiebehebung GFP und Plättchen nach Labor	Behebung d. Hypoperfusion Behebung d. Hypothermie Anämiebehebung GFP und Plättchen n. Labor

Transfusion: Zielkriterien

- Sauerstoffversorgung der Gewebe ist gewährleistet bis zu einem Hämatokrit von 18-25% (Messmer et al., Res Exp Med 1973)
- Laktatbildung im Herzmuskel beginnt bei einem Hämatokrit von 15-20% (Jan et al., Am J Physiol 1980)
- Herzversagen tritt ab einem Hämatokrit von 10% auf (Varat et al., Am Heart J 1972)

Optimale Sauerstoffversorgung = Hk 25-30%

(ASA Task Force: Practice guidelines for blood component therapy. Anaesthesiology 1996)

Laboruntersuchungen bei Massivblutungen (STAB)

Blutbank-Panel

ABO, Rh, AKS

Kreuzprobe

72 h

Critical Care Panel

(Blutgase, Na⁺/K⁺/Ca²⁺, Hk)

15 min

Trauma Coag Panel

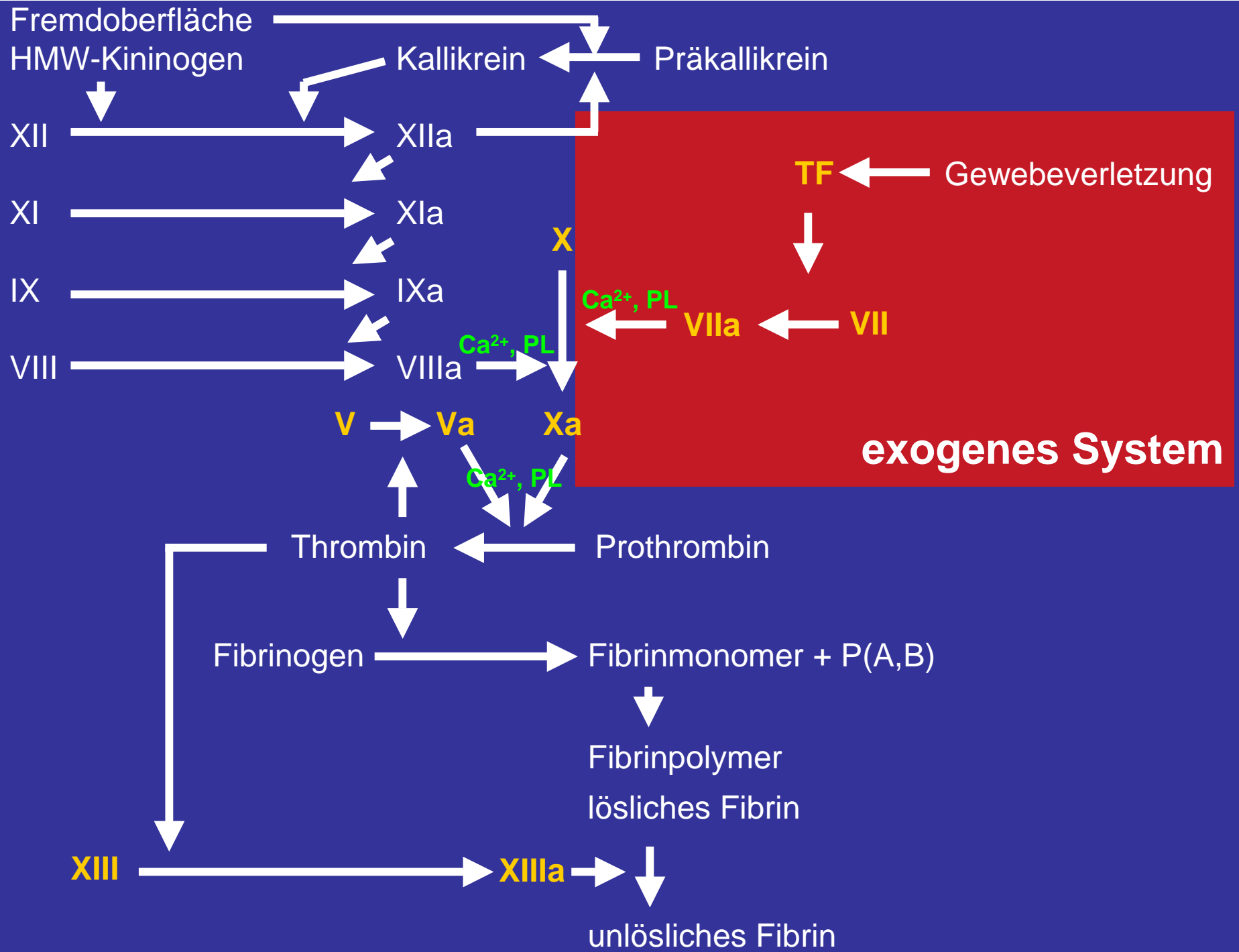
(Quick, PTT, Fbg, Plt)

30 min

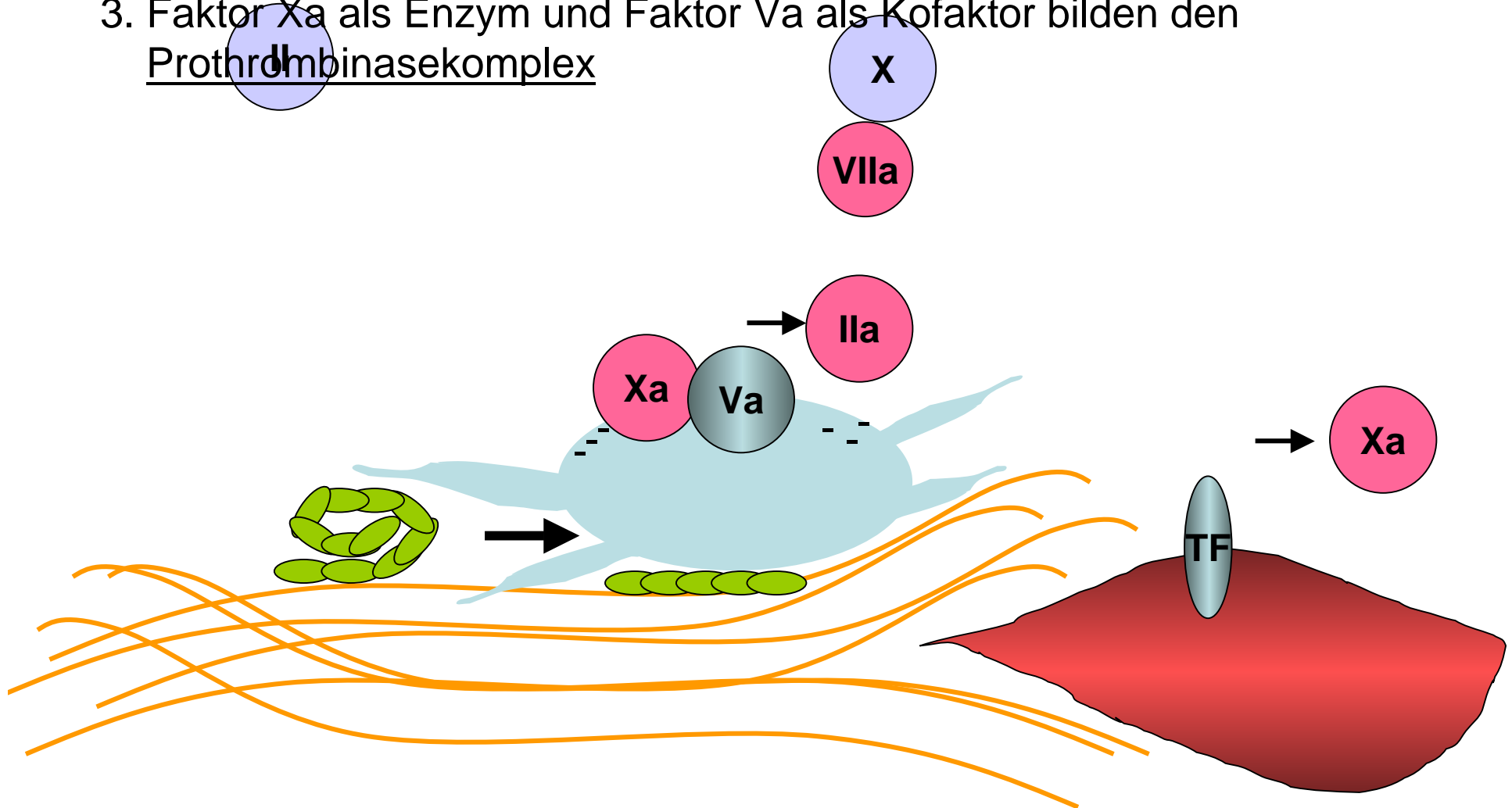
Veränderung von Gerinnungsfaktoren bei Massivtransfusion*

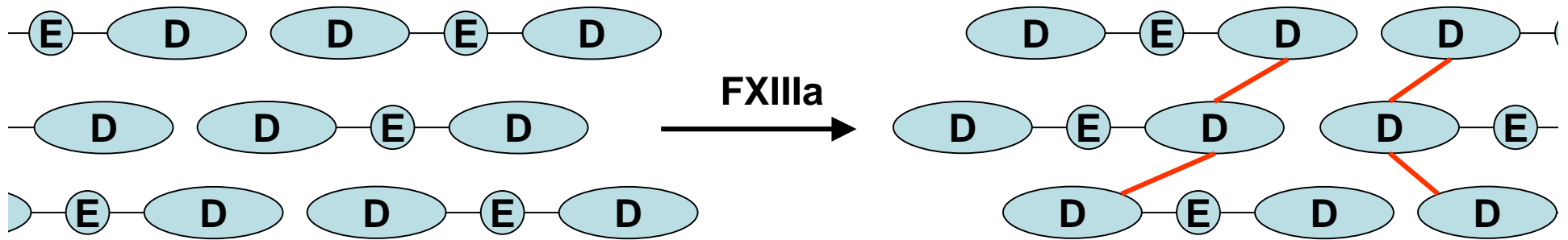
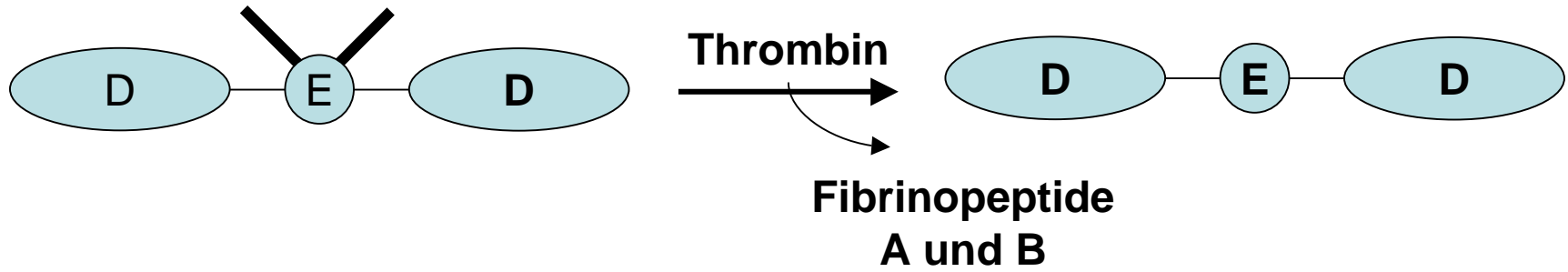
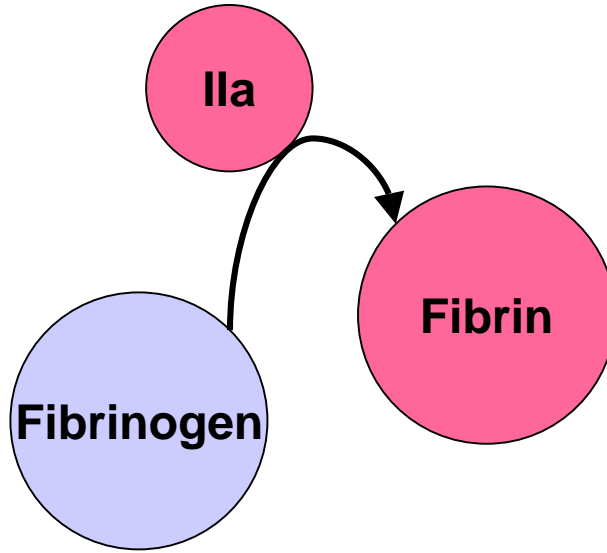
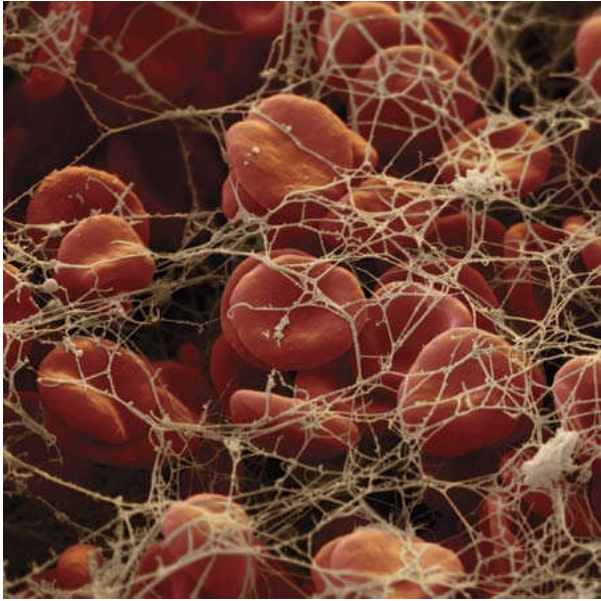
Faktor	Kritischer Wert	erreicht ab einem Blutverlust	
Fibrinogen	1.0 g/l	142%	(117-169)
Prothrombin	20% der Norm	201%	(160-244)
Faktor V	25% der Norm	229%	(167-300)
PLT	50.000/ μ l	230%	(169-294)
Faktor VII	20% der Norm	236%	(198-277)

*Substitution der Patienten mit EK und kristalloider Lösung

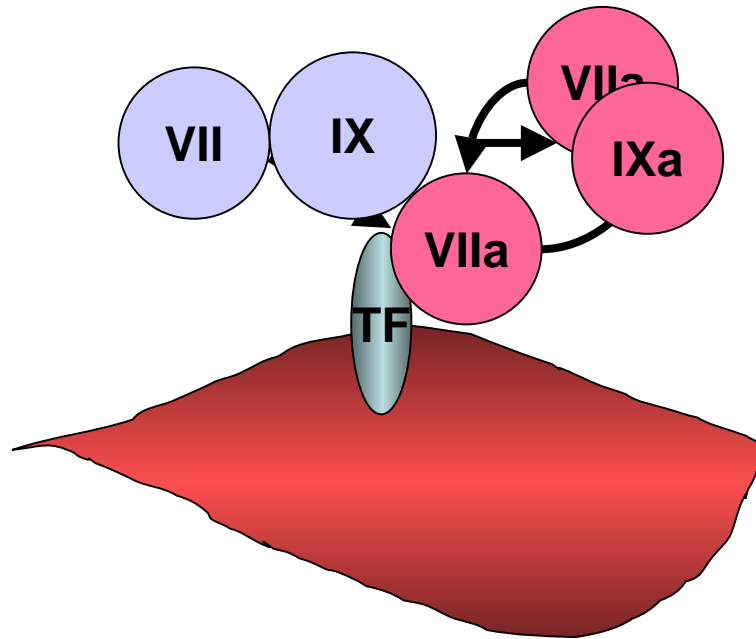


1. Bildung des extrinsischen Aktivierungskomplexes (TF+FVIIa)
2. Bildung von aktiviertem Faktor X (FXa) aus plasmatischem Faktor X
3. Faktor Xa als Enzym und Faktor Va als Kofaktor bilden den Prothrombinasekomplex



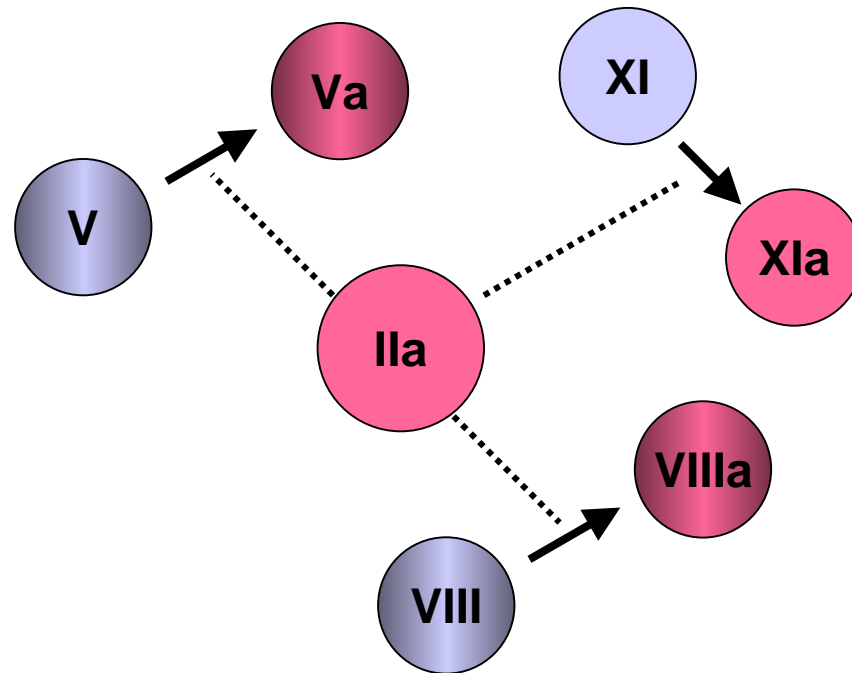


Verstärkerschleifen (*amplifier loops*) in der Gerinnung

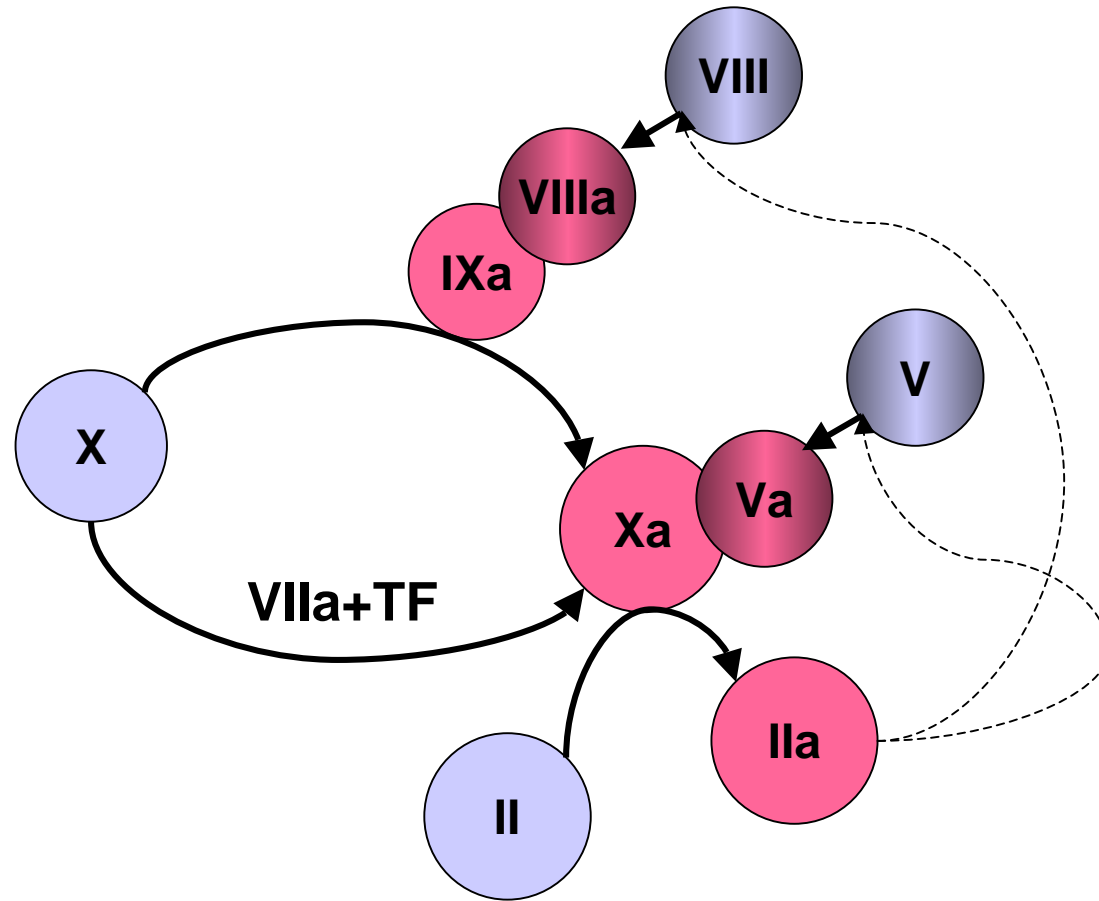


1. Schleife: Autokatalyse von F VII
2. Schleife: Aktivierung von Faktor IX (intrinsisches System)

Verstärkerschleifen (*amplifier loops*) in der Gerinnung



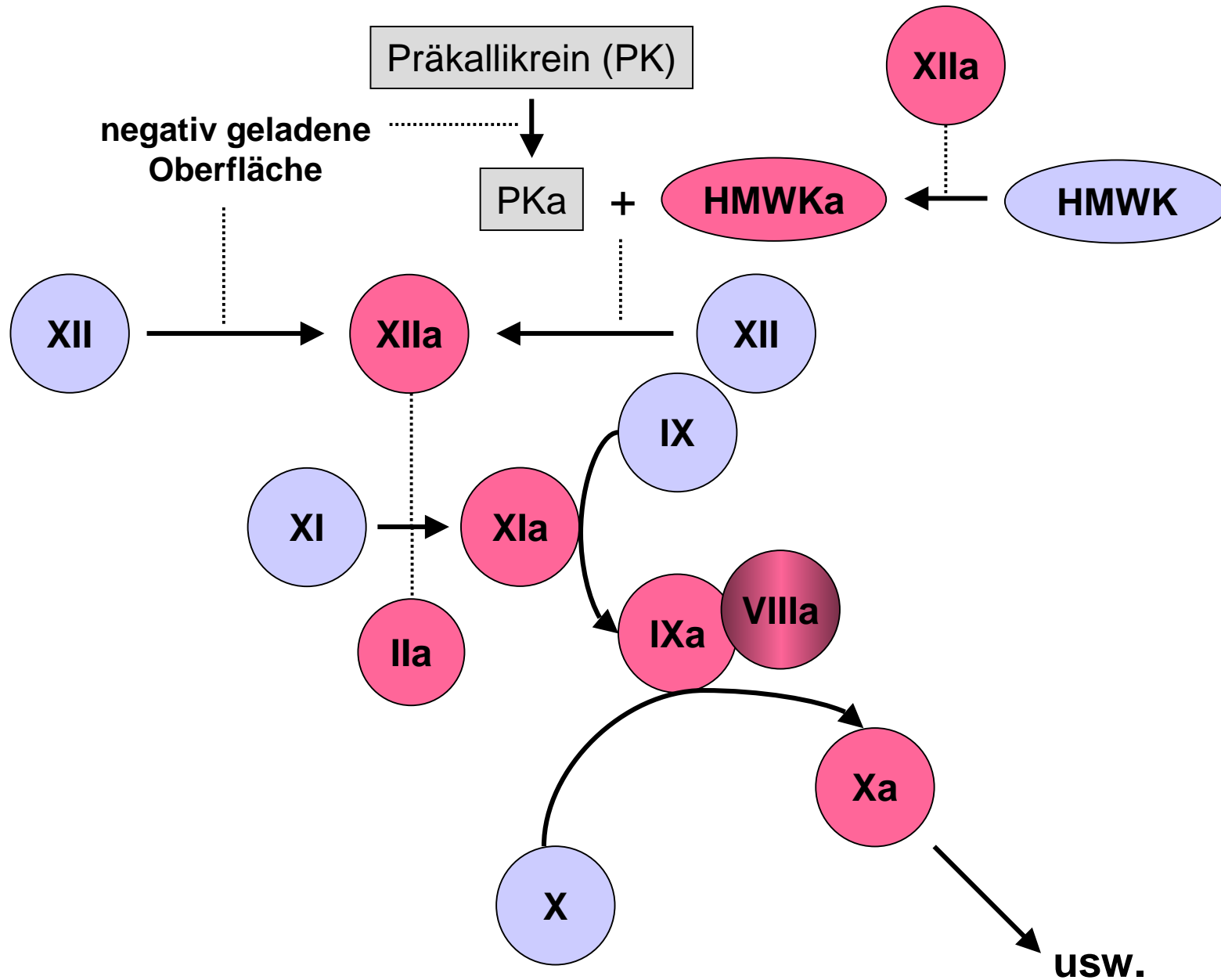
1. Schleife: Autokatalyse von F VII
2. Schleife: Aktivierung von Faktor IX (intrinsisches System)
3. Schleife: Thrombin-Rückkoppelung



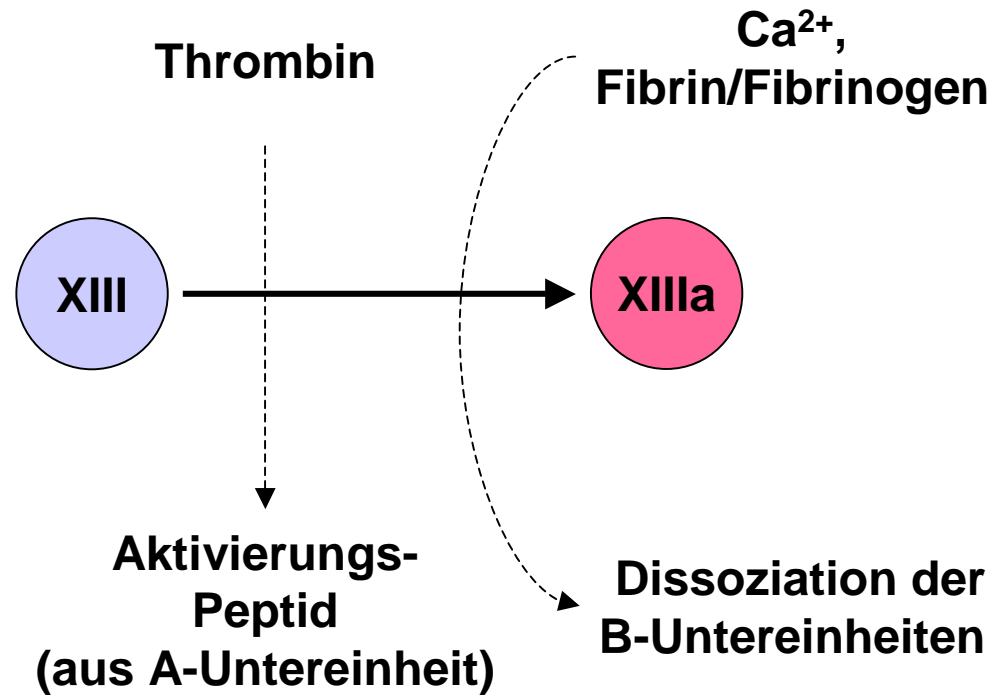
Zusammenfassung 1

- Alle Gerinnungsfaktoren liegen im strömenden Blut als inaktive Faktoren vor – Ausnahme ist Faktor VIIa
- Die initiale Thrombinbildung (Bildung von FIIa) wird durch Kontakt von FVIIa mit tissue factor (Gewebefaktor) ausgelöst: Faktor X wird durch FVIIa/TF zu FXa aktiviert. FXa bildet mit FVa den Prothrombinasekomplex. Dieser aktiviert Prothrombin (FII) zu Thrombin (FIIa).
- Die initiale Thrombinbildung verstärkt den Gerinnungsprozess; Thrombin aktiviert die Faktoren V, VIII und XI. Der Komplex aus FVIIa/TF aktiviert Gerinnungsfaktor IX.
- Es entsteht eine positive Rückkoppelung mit Potenzierung der Thrombinbildung.

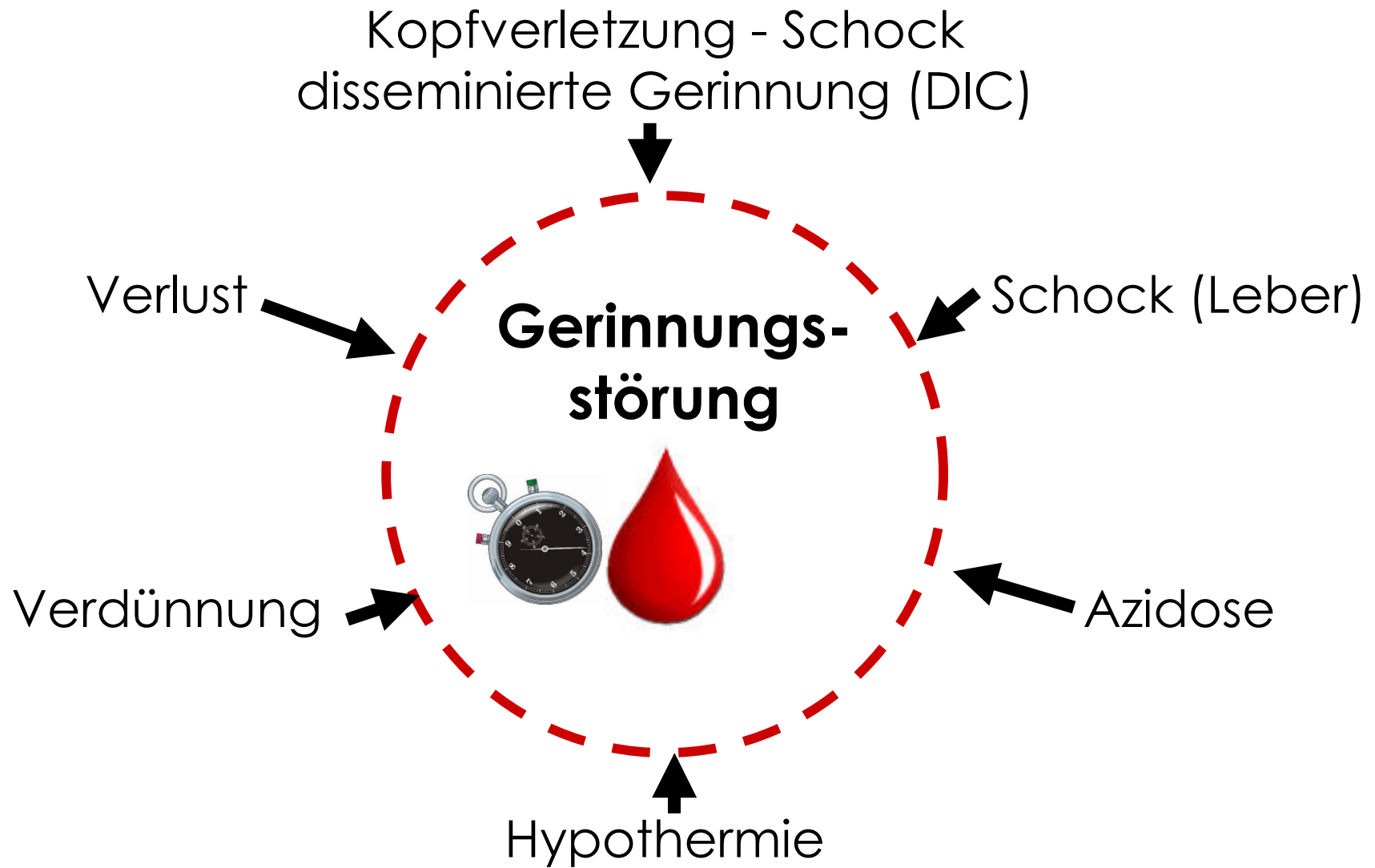
Auch das noch: das intrinsische Gerinnungssystem



Aktivierung von FXIII zu FXIIIa in zwei Schritten

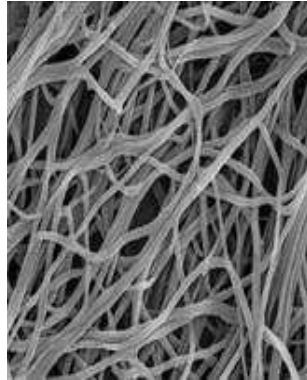


Gerinnungsstörungen bei Massivtransfusion

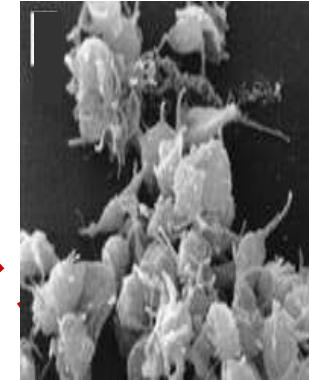


Beeinflussung der Gerinnung bei Massivtransfusion

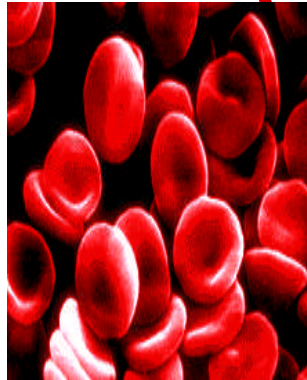
**Gerinnungs-
faktoren
(GFP)**



**Plättchen
(TK)**



**Hämatokrit
S/B
(EK)**



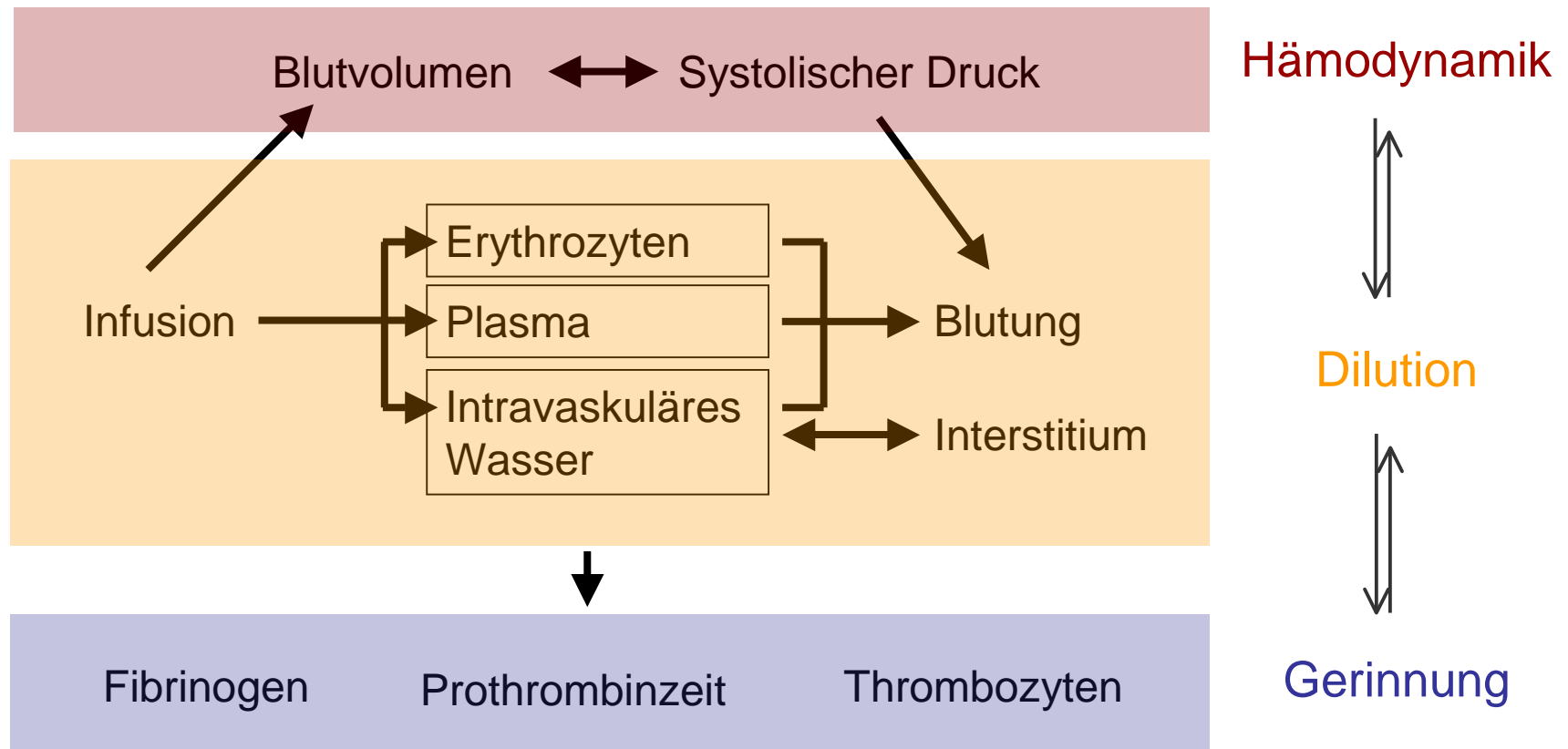
Temperatur

**Volumen
S/B
(Kristalloide)**



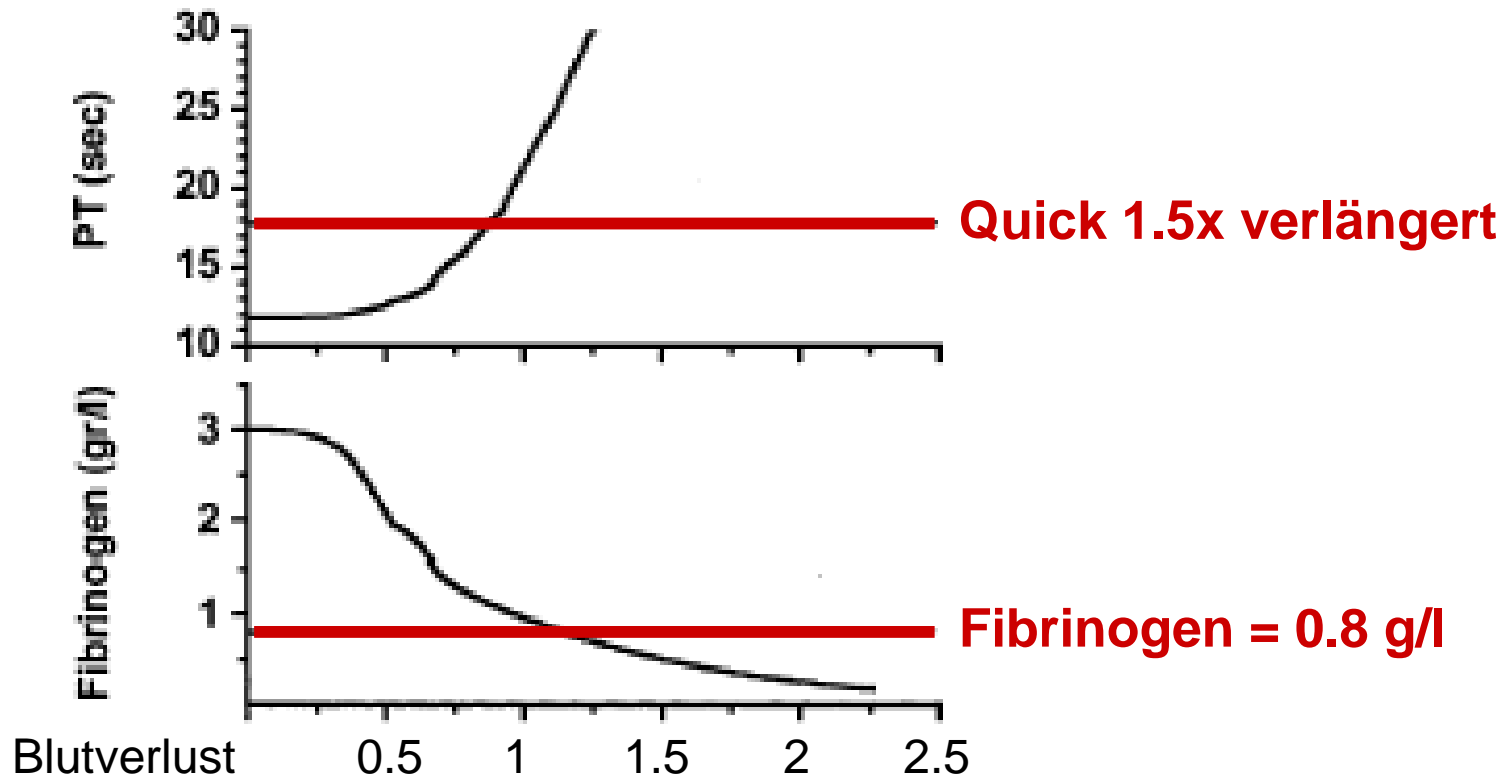
Massivblutung als dynamisches Geschehen

Dynamisches Modell nach Hirshberg (Computersimulation)



Plasmatransfusion: Zeitpunkt

Computer-Simulation der Massivblutung: Quick und Fibrinogen



(zeitlicher Rahmen < 24 h)

Plasmatransfusion: Indikationen

- 1) Faktorenmangel
- 2) mikrovaskuläre Blutung
(PTT oder Quick > 1.5 x)
- 3) Blutung bei Massivtransfusion
(Transfusion > 1 Blutvolumen)
*oder Blutung mit > 100 ml/min und mind. 4 EK**

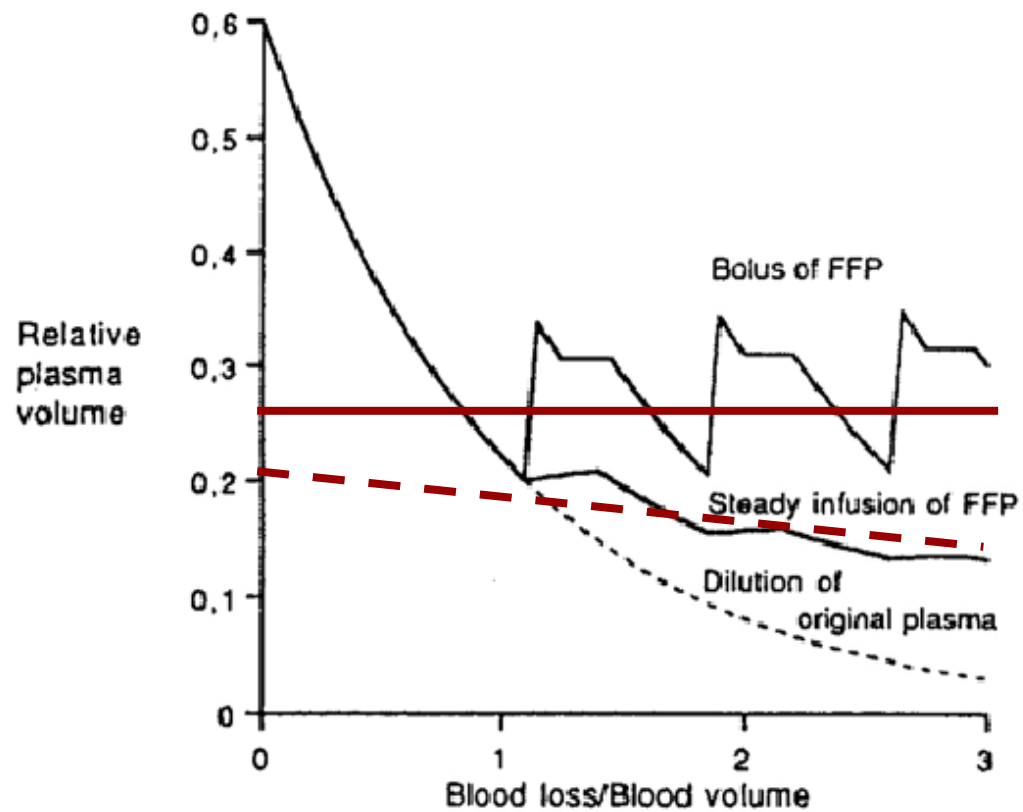
Prophylaktische Plasmagabe ohne Effekt
(Roy et al., Anesthesiology 1988)

Plasmagabe wirksam bei Patienten mit Verdünnungskoagulopathie
– nicht korreliert mit PTT/Quick
(Murray et al., Anesth Analg 1995)

American Society of Anesthesiology Task Force, Anesthesiology 1996

*P Hellstern und H Haubelt, Thromb Res 2002

Plasmatransfusion: Applikation



Plasmatransfusion: Kontraindikationen

Eine normale Gerinnung ist zu erwarten bei:

- Einzelfaktoren um 20-30% der Norm (MT?)
- Fibrinogen um 1.0-0.75 g/l
- PTT \leq 1.8fach verlängert

GFP ist eindeutig kontraindiziert:

- als Volumenersatz
- zur Anhebung des Albuminspiegels

Dosierung:

- 10-15 ml/kg KG unter Labormonitoring

Plasmatransfusion: Pragmatischer Ansatz

Labor-Trigger zur Plasmatransfusion:

- Plättchen- u. AT-Abfall, D-Dimer-Anstieg
- Quick/PTT $> 1.5x$ und/oder Fibrinogen < 1.0 g/l

Klinische Indikationen zur Plasmatransfusion:

- Blutung > 100 ml/min und mehr als 4 EK
- Verlust von 1 Blutvolumen ohne Laborparameter

Zum fixen Verhältnis von Plasma zu EK

- fixe Kombinationen sollten in der Regel vermieden werden
- beim Patienten im hämorrhagischen Schock kann sich eine frühe Plasmagabe positiv auswirken, z. B. nach dem Schema:

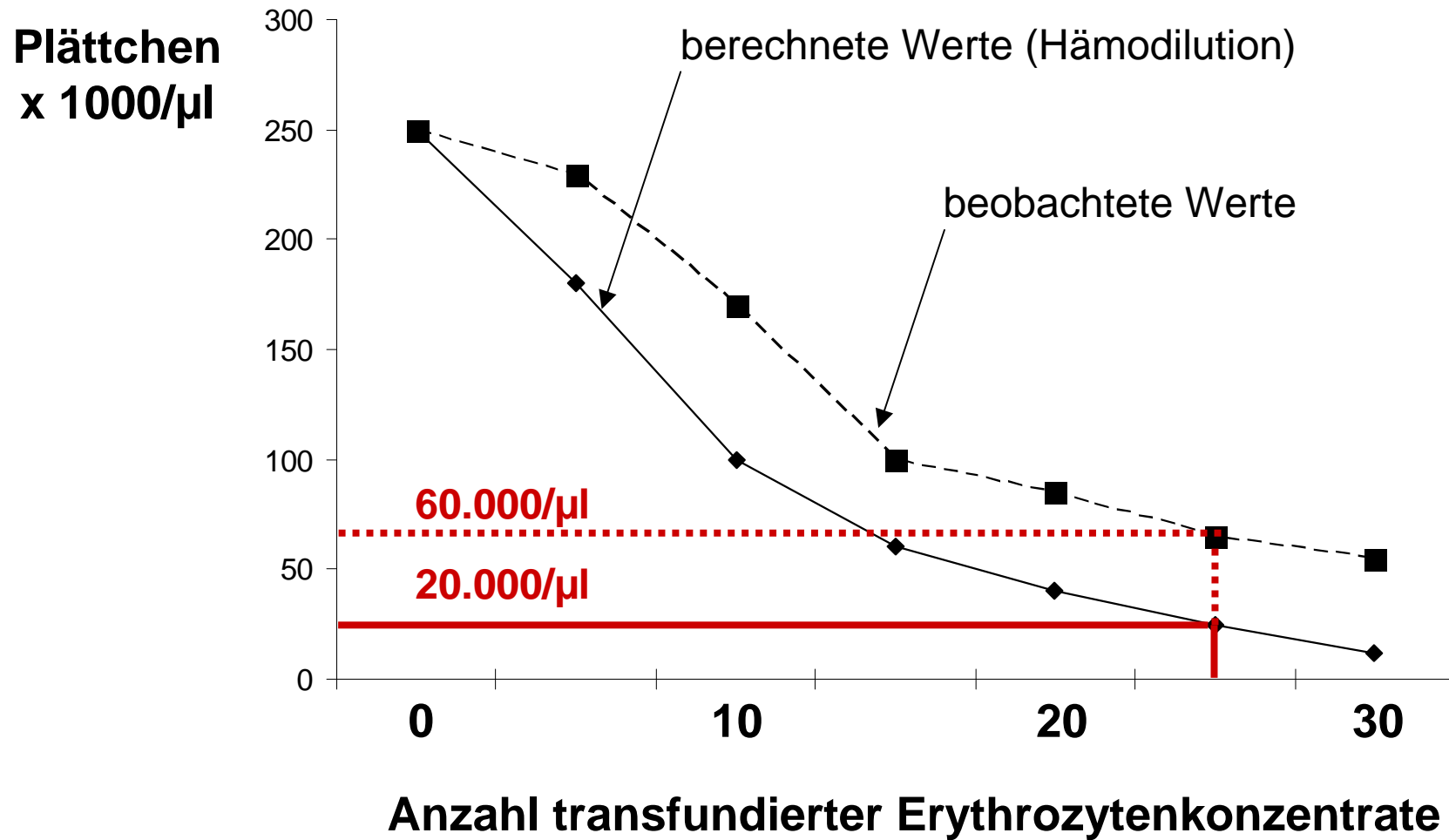
GFP GFP GFP GFP EK EK GFP EK EK GFP EK EK GFP ...

oder aber ein 3:2-Verhältnis von EK und GFP

(Hirshberg et al., J Trauma 2003)

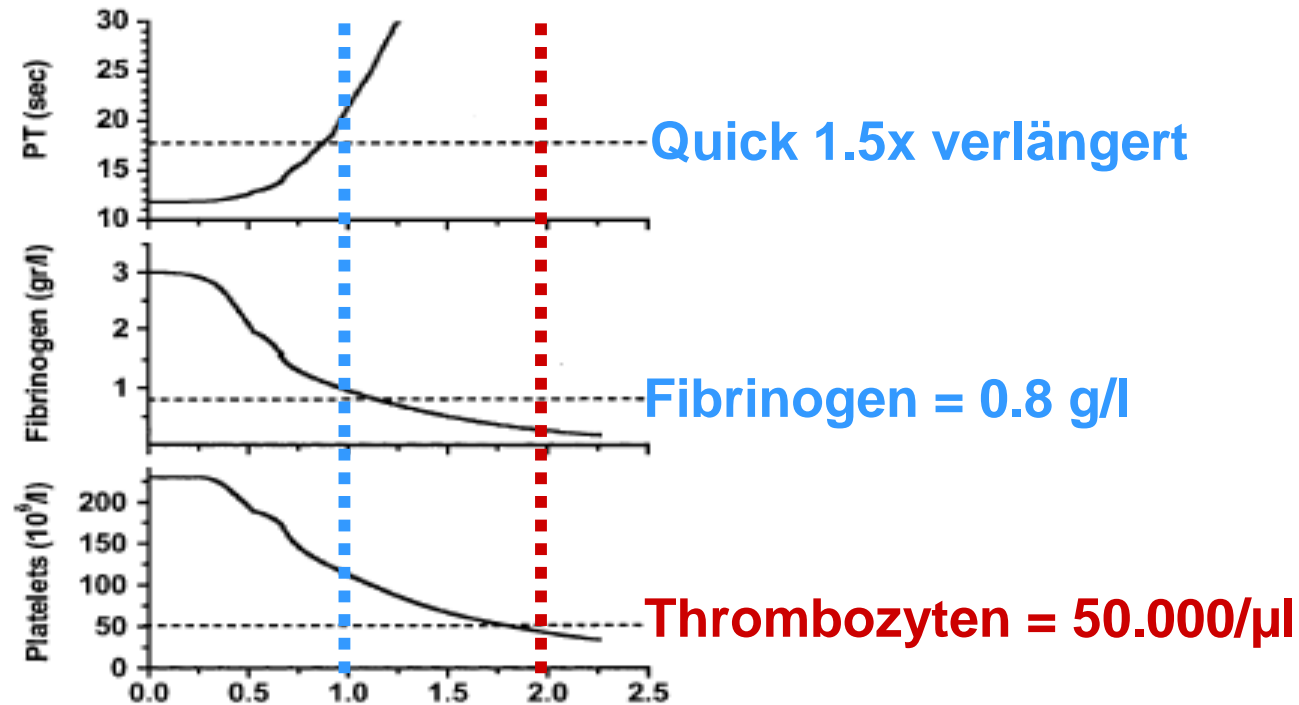
- ansonsten wird ein ungefähres Verhältnis von 3 EK:1 GFP bis 2 EK:1 GFP empfohlen (Richtwert, Entscheidung über Laborkontrollen)

Plättchentransfusion: Zeitpunkt I



Plättchentransfusion: Zeitpunkt II

Computer-Simulation einer Massivblutung

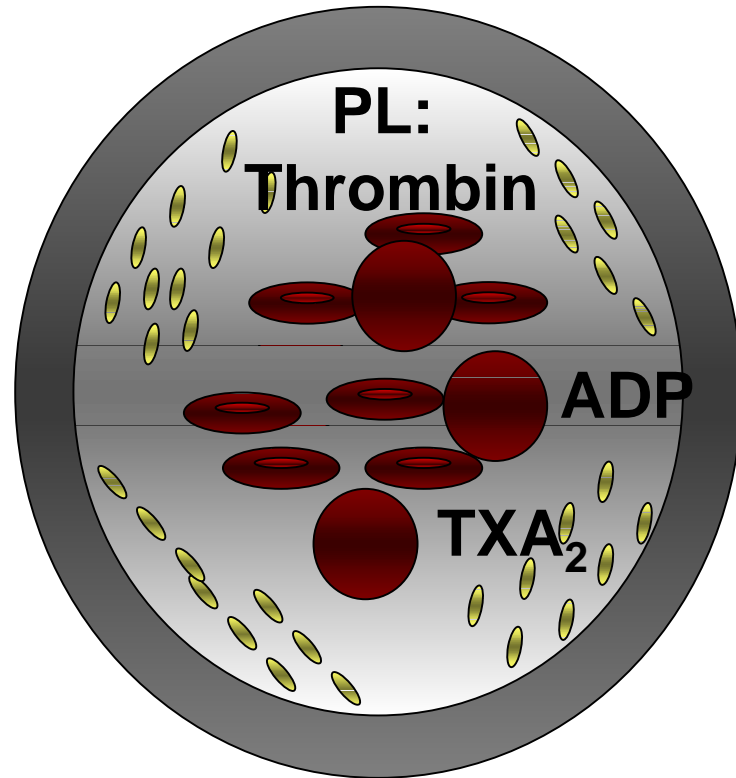


Plättchentransfusion: Indikationen

- 1) nicht prophylaktisch (außer ITP oder Thrombopathie)
- 2) Richtwert: 50.000/ μ l
- 3) gilt auch für mikrovaskulären Blutungstyp

Prophylaktische Plättchengabe ohne Effekt
(Reed et al., Ann Surg 1986)

Einfluss des Hämatokrits auf die primäre Gerinnung



Marginalisierung der Thrombozyten

Tangelder GJ et al., Am J Physiol 1985

Teirlinck HC et al., Biorheology 1984

Thrombozytenkonzentration an der
Wand ist bis 7x höher als im
Durchschnitt

Uijttewaal WS et al., Am J Physiol 1993

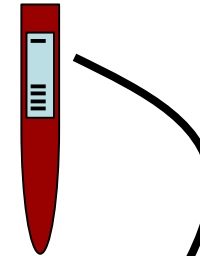
EK-Transfusionen verkürzen die
Blutungszeit bei anämischen,
thrombozytopenen Patienten

Escobar G et al., Transfusion 1988

Massivtransfusionen: Hauskonzept

Notfallbox 1

6 EK 0 Rh pos.
unmittelbar im OP verfügbar



Notfallbox 2

6 EK 0 Rh pos.
im Austausch gegen Box 1 (leer) und Blutprobe

Diagnostik

- Blutgruppenbestimmung
- Antikörpersuche
- Nachkreuzung Notfallkonserven

Ausgabe

- Ausgabe EK blutgruppengleich (ungekreuzt)
- Beginn der serologischen Verträglichkeitsproben
- Ausgabe GFP blutgruppengleich
- Ausgabe TKZ

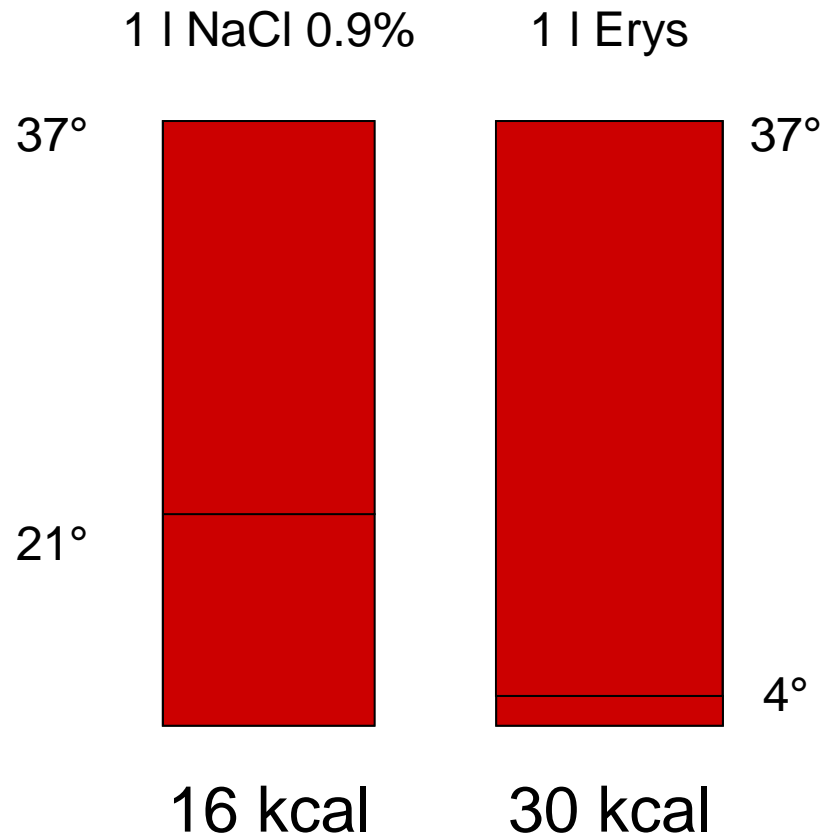
Plasma-Auftauzeit

- Verwendung von Mikrowellen:
mittlere Auftauzeit 3 GFP: 13.3 min
mittlere Auftauzeit 1 GFP: 6.3 min
(Hirsch J et al., Anaesthesia 2003)
- keine Beeinflussung der
Gerinnungseigenschaften
- kein vermehrter Nachweis von DEHP
(Söhngen D et al., Transfusion 1988)
(Churchill WH et al., Am J Clin Pathol 1992)
(Rock G et al., Transfusion 1984)



Abb.: Transfusio-therm 2000
(Hirsch J et al, Anaesthesia 2003)

Hypothermie I



mit 4.3 L NaCl sinkt die Körperkern-
temperatur des anästhesierten
Erwachsenen um 1.5 °C.

2 L Erythrozytenkonzentrat haben
dieselbe Wirkung.

0.5 l kaltes Vollblut reduzieren die Körpertemperatur um 0.5-1.0 °C,
nach 3 l kommt es in 12 von 25 Patienten zum Herzstillstand.
(CP Boyan u. WS Howland, Anesthesiology 1961)

Hypothermie II

- Koagulopathie
- Arrhythmie/Kammerflimmern
- elektromechanische Entkoppelung
- erhöhte Blutviskosität
- gestörte Verformbarkeit roter Zellen
- erhöhte Kaliumfreisetzung aus Zellen
- gestörter Citrat-, Laktat- und Medikamentenumsatz
- gestörte Sauerstoffabgabe (Linksverschiebung)

Hypothermie III

Hypothermie unter 34 °C lag bei 80% der Nicht-Überlebenden, aber nur bei 36% der Überlebenden Traumapatienten vor

(Ferrara A et al., Am J Surg 1990)

»Hypothermia: an ominous predictor of survival«¹

(Jurkovich et al., J Trauma 1987)

Hypothermiebehandlung

- lokale Maßnahmen
- Raumtemperatur
- Anfeuchten der Atemgase
- warme Infusion und Transfusion (36-42 °C)

¹) Mortalität bei <32 °C = 100%

Hypothermie und Gerinnung I

Unterkühlung führt zu Thrombozytopenie, verminderter Kollagen-induzierter Plättchenaggregation und erhöhter Fibrinolyse

(Yoshihara H et al., Thromb Res 1985)

Unterkühlung führt zur reversiblen Beeinträchtigung der Plättchenfunktion

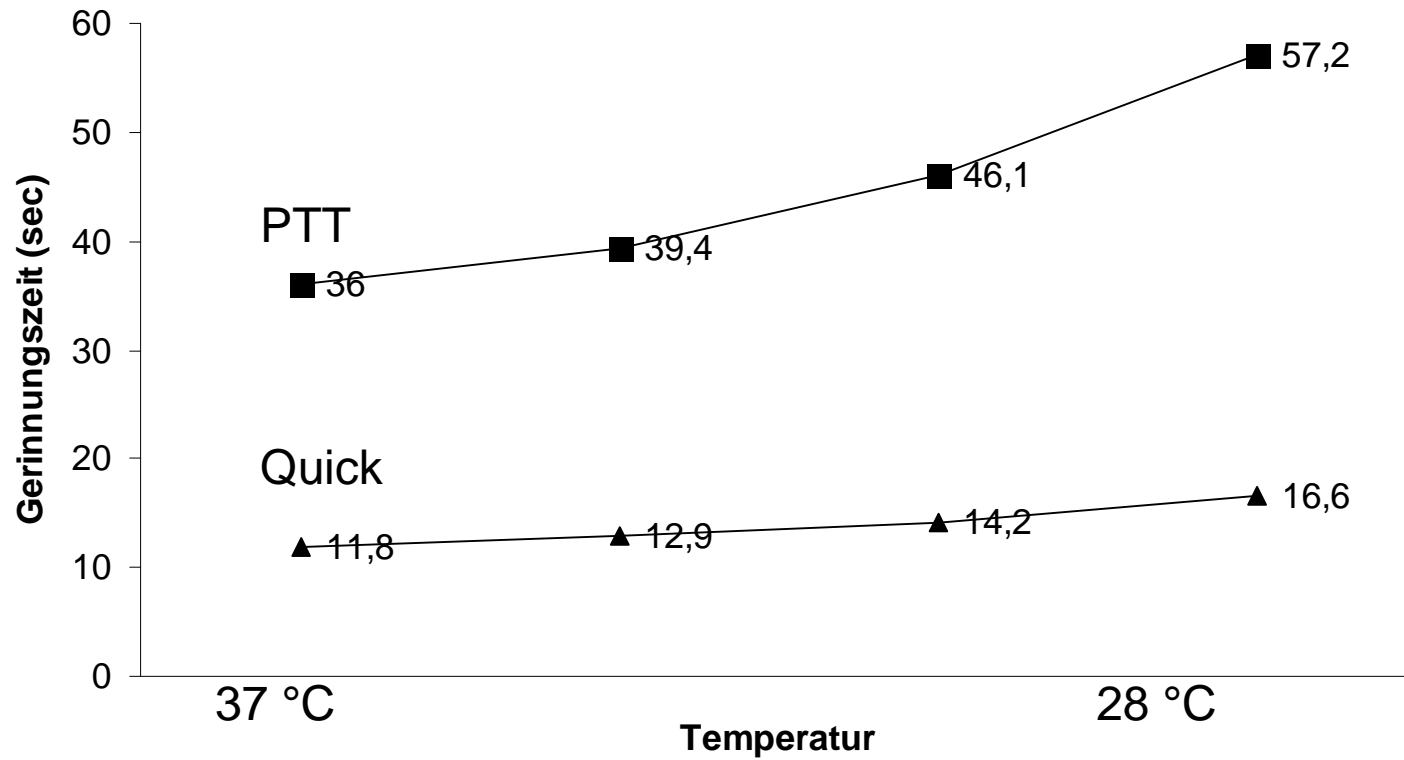
(Michelson AD et al., Thromb Haemost 1994)

Milde Hypothermie (35 °C) bedingt deutlich verstärkte Blutung bei Hüftgelenkersatz (durchschnittlich 500 ml)

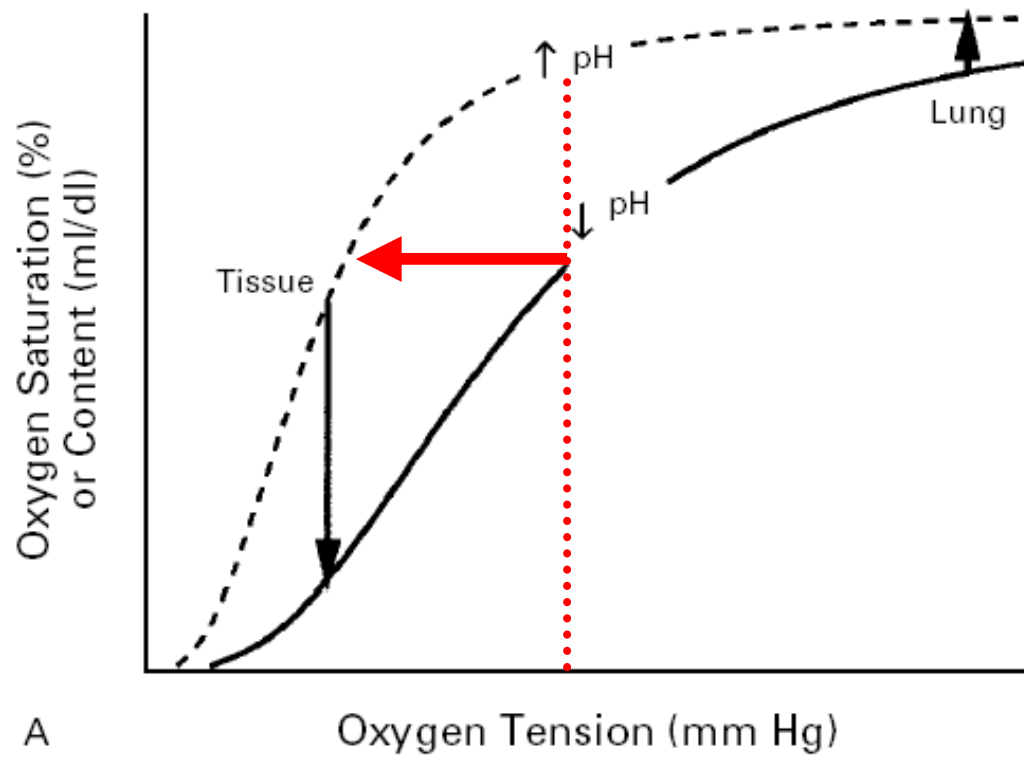
(Schmied H et al., Lancet 1996)

Hypothermie und Gerinnung II

In vitro-Untersuchungen bei verschiedenen Temperaturen



2,3-DPG und Sauerstoffdissoziation



2,3-DPG Gehalt

frisch:
15 $\mu\text{mol/g Hb}$

7-10 Tage:
1.5 $\mu\text{mol/g Hb}$

↑ pH
↓ Temperatur
↓ PaCO₂
↓ **2,3-DPG**

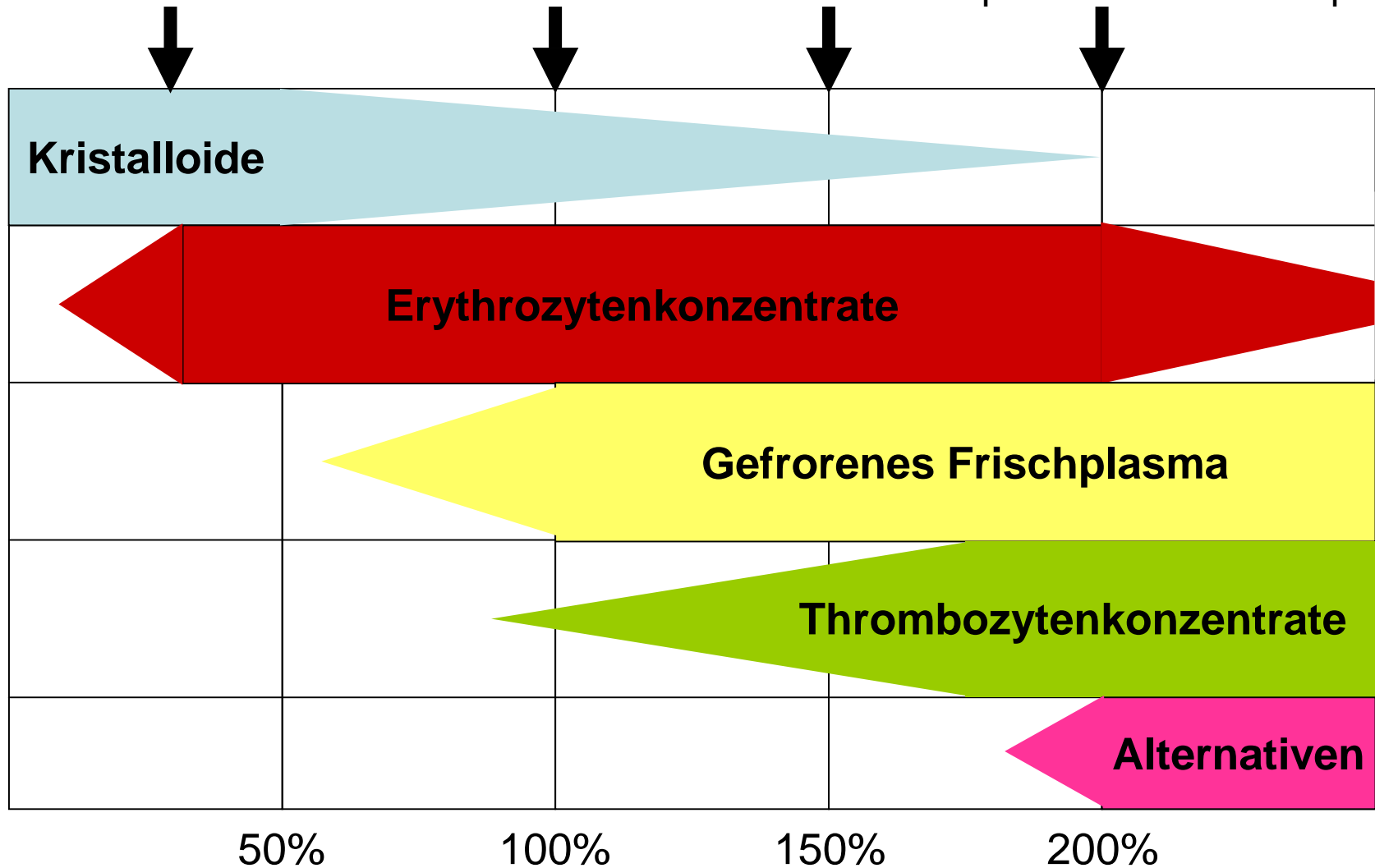
Synopsis: Management der Massivtransfusion

Hypovolämischer Schock (30%)

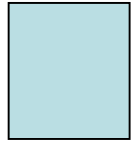
Quick/PTT 1.5x
Faktoren ~ 30%

Fbg 1.0 g/l
Quick/PTT > 1.5x
Plt ca. 100.000/ μ l

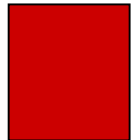
Faktoren ~ 15%
Quick/PTT > 1.8x
Plt ca. 50.000/ μ l



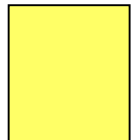
Synopsis: Management der Massivtransfusion



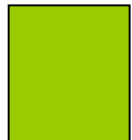
Infusionslösungen – Ziel: Normovolämie



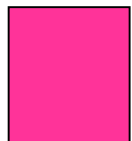
Erythrozytenkonzentrate – Ziel: Hk ~ 30%



Frischplasma – Ziel: Quick/PTT < 1.5fach, Fbg > 1 g/l



Thrombozytenkonzentrate – Ziel: Thrombozyten > 50.000/ μ l



Alternative Verfahren

- Protamin
- Desmopressin
- Aprotinin
- rFVIIa

rFVIIIa als ultima ratio bei Massivblutung?

- **Einzeldosen rFVIIa reduzieren den Blutverlust**

- bei Prostatektomie um 50-60%
(Friederich PW et al., Lancet 2003)
- bei partieller Hepatektomie nicht signifikant
(Lodgpe P et al., Hepatology 2002)
- bei Lebertransplantation nicht signifikant
(Planinsic RM et al., Hepatology 2002)

- **Von 40 Patienten mit unkontrollierter Blutung**

- kam es bei 80% zum Stillstand der Blutung
- verstarben 58% (n=23)
- davon 7 an Blutungen und 16 an Sepsis/MOF.
(O'Connell N et al., Transfusion 2003)

- **rFVIIa als ultima ratio** bei Patienten mit Massivtransfusion, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen, ist erfolglos.
(Clark AD et al, Vox Sang 2004)